FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE – PARIS

ANNEE 1973 N° 18

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat

par

ADAM Christiane

née le 27 Mars 1948 à Vincennes (94)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

CRYOGLOBULINEMIE DES GLOMERULONEPHRITES

en dehors des affections générales

Président : M. **Gabriel RICHET**, Professeur

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE – PARIS

ANNEE 1973 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

ADAM Christiane

née le 27 Mars 1948 à Vincennes (94)

Présentée et soutenue publiquement le

CRYOGLOBULINEMIE DES GLOMERULONEPHRITES

en dehors des affections générales

Président : M. **Gabriel RICHET**, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI 1.10.1972

F A C U L T E D E M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

--ooOoo--

Professeurs titulaires

--ooOoo--

MM.	ANDRE R.	Hématologie	MM.	GOLVAN J.J.	Parasitologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie		GOSSET J.	Chirurgie
	BROCARD R.	Médecine		HUGELIN A.	Physiologie
	CAROLI J.	Médecine		LAPLANE R.	Pédiatrie
	CATINAT J.	Cardiologie		LE LORIER G.	Obstétrique
	CERBONNET G.	Chirurgie		LOEPER J.	Médecine expérimentale. Immunologie
	CHALUT J.	Radiologie			
	CHERIGIE Ed.	Radiologie		LOYGUE J.	Chirurgie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile		MAROIS M.	Histologie
	CONTAMIN Fr.	Neurologie		MERGER R.	Obstétrique
	CONTE M .	Médecine		MILHAUD G.	Biophysique
	DAGUET L.	Bactériologie		NICK J.	Neurologie
	DEBRAY J.	Médecine		ORCEL L.	Anatomie pathologique
	DRY J.	Médecine		PERRAULT M.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie		POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique		POLONOVSKI J.	Biochimie
	GIRARD F.	Physiologie		RICHET G.	Nephrologie.

--ooOoo--

Professeurs sans chaire

--ooOoo--

MM.	BRICOUT F.	Bactério-Virologie	MM.	LESTRADET H.	Pédiatrie
				PICARD J.	Biochimie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie		PIERON R.	Pneumo-Phtisiologie
M.	DUHAMEL G.	Hématologie		ROUX Ch.	Embryologie.

--ooOoo--

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	AKOUN G.	Médecine	MM.	HUGUIER M.	Chirurgie
Mme	AKON D.	Ophtalmo.		KRULIK M.	Méd.Gle
MM.	AMSTUTZ P.	Réanimation		LASFARGUES G.	Pédiatrie
	APOIL A.	Orth.Traum.		LAUGIER A.	Radiologie
	ARDAILLOU R.	Physiologie		LEVY V.G.	Médecine
	ATTAL C.	Pédiatrie		MALAFOSSE M.	Chirurgie
	BAUX S.	Chirurgie		MENSCH B.	Biophysique
	BOURY G.	Chirurgie		MERY J. Ph.	Néphrologie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie	Mme	MIGNON Fr.	Nephrologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.	MM.	NAJMAN A.	Hématologie
	CLOAREC M.	Médecine		NICOLLE M.	Neurologie
Mme	COMBRISSON A.	Hématologie		OPOLON J.	Médecine
MM.	DECROIX G.	Pneumo-Phtisio.		PAQUELIN Fr.	O.R.L.
	DELIGNE P.	Anesthésiologie		PISSARRO B.	Médecine Préventive
	DOYON D.	Radiologie		RAMPINI Cl.	Biochimie
	FONTAINE J.L.	Pédiatrie		RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	FOUET P.	Thérapeutique		ROLAND J.	Anat.pathol.
	GAUTIER H.	Physiologie		SALAT J.	Obstétrique
	GRUNER M.	Chirurgie infantile		SALMON Ch.	Hématologie
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie		SANTARELLI J.	Obstétrique
	GUIRAUDON G.	Anatomie		WARGON H.	Méd.expérim.
	HERMAN D.	Médecine		WEINMANN S.	Biochimie
	HUGUET Cl.	Chirurgie		WITCHITZ S.	Cardiologie

--ooOoo--

Enseignants Associés

	ELIAKIS Em.	Médecine légale.

Enseignants Contractuels

M.C.A.	M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

MM.	BENOIST	Rhumatologie	MM.	DUNET	Endocrinologie
	BRUEZIERE	Chirurgie infantile		LOFFREDO	Obstétrique
	CRISTOL	Cardiologie		SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM.	HIVET	Chirurgie
	COUVREUR	Thérapeutique		MIGNOT	Neurologie
	DES LAURIERS	Neurologie		SAUVAN	Cardiologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie		VANNIER	Pneumologie

--ooOoo--

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548020_0031

A Monsieur le Professeur Gabriel RICHET

Qui m'a accueillie dans son service, et m'a permis de découvrir et d'aimer le travail de Recherche.

Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse admiration.

A Madame le Docteur L. MOREL-MAROGER

Que je remercie tout particulièrement de son enseignement et de la confiance qu'elle a bien voulu me témoigner en me permettant l'étude des cryoglobulinémies des glomérulonéphrites.

Qu'elle trouve ici l'expression de mon profond attachement.

I N T R O D U C T I O N

Historique.

En 1947 LERNER et WATSON (1) ont décrit les cryoglobulinémies: nom donné à la présence dans le sérum de certains sujets de globulines précipitant à + 4°C. Ultérieurement il a été précisé que ces globulines correspondaient soit à des immunoglubulines monoclonales: 1gG (2, 3, 4,), IgM (3, 4, 5, 6,), IgA (7), soit à une association de deux ou trois classes : IgG-IgM fréquemment IgG-IgA (8, 9,), IgG-IgM-IgA rarement. Enfin des facteurs du complément peuvent être associés à ces complexes ou à l'IgG.

Ce phénomène de cryoprécipitation appartient à nombre de maladies ou syndrome ; outre les gammopathies il a été observé dans nombre d'infections bactériennes ou virales : lèpre (10), syphilis (11), shunt atrio ventriculaire infecté (12), mononucléose infectieuse et infection à cytomégalo virus (13). Des cryoglobulinémies ont été décrites au cours de maladies de système, en particulier au cours du lupus erythémateux disséminé (14, 15, 16) et de la polyarthrite rhumatoïde (17). Parfois, la cryoglobulinémie apparaît primitive (2, 3, 4, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

Cryoglobulinémies et atteinte glomérulaire.

Parmi les symptômes communs à tous ces états, l'atteinte glomérulaire n'est pas rare (3, 4, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, Tableau 1). Celle-ci est essentiellement caractérisée par une glomérulonéphrite proliférative avec gros thrombi d'IgG et d'IgM obstruant les capillaires du floculus. Les images d'angéite nécrotique intra ou extra rénale sont fréquentes. D'autre part, au cours des glomérulonéphrites cliniquement et histologiquement bien caractérisées mais n'appartenant à aucune maladie générale une cryoglobulinémie peut être découverte.

En 1968 GRUPE (26) publie les observations de 8 cas de cryoglobulinémie dans un groupe de 26 enfants atteints de glomérulonéphrites aigues post streptoccociques. Anémie sévère, vitesse de sédimentation très accélérée, hypergammaglobulinémie caractérisaient

ces 8 cas avec cryoglobulinémie. De l'IgG et du B_1C étaient détectés dans les 8 cryoprécipités, de l'IgM dans un cas,de l'IgA dans un autre cas. Dans 3 cas l'immunofluorescence décelait de l'IgG et du B_1C dans le glomérule, mais aucune IgM dans le seul cas ou cette immunoglubuline était présente dans le cryoprécipité. Après 15 jours d'évolution 6 cryoglubulines avaient disparu. Dans les deux derniers cas la cryoglobulinémie a persisté pendant 3 nois. Grupe a montré dans ces 2 cas qu'il existait une corrélation entre la quantité et la persistance de la cryoglobulinémie et la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale.

En 1970, Mc INTOSH (27) publie les observations de 42 malades atteints de néphropathie glomérulaire "primitive". Aucune cryoglobulinémie n'était découverte dans 10 cas de néphrose lipoïdique. Une cryoglobulinémie était détectée chez 18/29 malades ayant une néphropathie glomérulaire proliférative diffuse et chez 2/3 des malades atteints de glomérulonéphrite extra-membraneuse. La cryoglobuline contenait de l'IgG et du B_1C 20 fois, de l'IgM une fois. Mc INTOSH soulignait le parallélisme entre la présence d'une cryoglobuline et l'activité des lésions glomérulaires et la sévérité de l'atteinte rénale. En effet, 18 cas ont été régulièrement suivis par des examens cliniques et biologiques. 12 fois la cryoglobulinémie avait disparu en moins de 3 mois parallèlement à l'amélioration de la fonction rénale. Dans les 6 autres cas, la persistance de la cryoglobuline coexistait avec une détérioration de la fonction rénale. Un de ces 6 malades est décédé, les 5 autres ont été traités par l'azathioprine et les corticoïdes, après 9 à 12 mois d'évolution, la cryoglobuline avait disparu chez 3 malades et persistait chez les deux autres, mais les 5 malades avaient tous une amélioration de leur fonction rénale.

Auteurs		Prolifération			Dépôts	Angéite	Immunofluorescence			
		Poly.	Endo capill.	Extra capill.			G	M	B_1	C
VERROUST (3)	1	+	+	+	-	-	+	+	+	
	2 a	+	+		-	+	+	+	+	
	2 b	+	+		+	-	+	+	+	
	2 c		+		-	-	-	-	-	
	3		+	+	+	-	+	+	+	
	4		+		+	-	+	+	+	
	5		+		-	-	+	+	+	
BROUET (4)	obs. 43	-	+	-	+	+				
	obs. 32	-	-	-	-	-	-	-	-	
	obs. 38		+							
	obs. 56	+	+	+	+	+				
	obs. 26				+					
	obs. 28		+							
	obs. 30	-	-		-	-	-	-	-	
	obs. 39	-	+		+	-				
FEIZI (24)			+		+		+	+		
MATHISON (23)			+		+		-	-	-	
GOLDBERG (22)			?		+		-	+	-	
GOLDE (20)			+		+		+	+		
KLEIN (19)			+		+					
MELTZER (18)	M.Q.		+		+		+	+		
	S.E.		+	+	+					
	F.C.	+	+		-					
	V.D.		-		-		-	-		
PORUSH (21)		+	+	+	+					
KAUFMAN (12)			+	+			+		+	

Tableau 1

Signification immunopathologique des cryoglobulinémies au cours des glomérulonéphrites.

Un mécanisme physico-chimique de polymérisation ou d'aggrégation d'immunoglobulines peut expliquer dans certains cas la cryoprécipitation (travaux de SAHA sur une IgG_1 lambda cryoprécipitable) (28).

Dans d'autres cas, une inter-action immunologique entre un antigène de type IgG et un anticorps de type IgM anti IgG a pu être trouvé (2, 18, 29, 30, 31).

Dans la majorité des cas de glomérulonéphrites avec cryoglobulinémie une fixation granuleuse d'immunoglobulines IgG et de B_1C est détectée le long des parois des capillaires glomérulaires ce qui est considéré d'après les travaux de DIXON (32), comme la fixation caractéristique d'immuns complexes circulants au niveau du capillaire glomérulaire. (33)

Il est tentant de penser que les cryoglobulines IgG-B_1C ou IgM-IgG-B_1C décelées au cours de ces néphropathies glomérulaires, en particulier post-streptococciques représentent un immun complexe ou l'antigène serait de nature bactérienne. En effet, il a été montré par TRESER (34), que l'on pouvait détecter des antigènes de nature streptococcique le long des parois des capillaires glomérulaires dans quelques cas de glomérulonéphrites post-streptococciques. LINDBERG (35), a réussi à éluer des glomérules de rats ayant une glomérulonéphrite post-streptococcique, des immunoglobulines à activité anti-streptococcique. En pathologie humaine, quelques IgG cryoprécipitantes à activité anti A.S.O. sont connues (36). DAVIE (37), en immunisant des lapins avec des streptocoques du groupe B a obtenu dans un cas une cryoglobulinémie à deux composants (IgG rapide, IgG lente), dont l'un des deux avait une activité anti-groupe B. Mc INTOSH (38), n'a pas réussi chez l'homme à mettre en évidence d'antigène streptococcique dans un cryoprécipité IgG-B_1C au cours d'une glomérulonéphrite post-streptococcique ; cependant après passage du cryoprécipité sur Séphadex G 200, en ph acide il a élué un composé situé dans le volume d'exclusion, non identique aux globulines plasmatiques, mais dont la caractérisation n'a pu être achevée.

Dans quelques cas de Lupus érythémateux disséminé et de polyarthrite chronique évolutive avec cryoglobulinémie il a pu être décelé dans celle-ci du D.N.A. et/ou une activité anti D.N.A. par quelques auteurs (17,39), cependant cette découverte n'a pas été confirmée par d'autres études (14,15).

Actuellement, peu de travaux complets ont réussi à démontrer la responsabilité de la cryoglobulinémie dans la survenue de l'atteinte glomérulaire. Seuls, quelques travaux récents suggèrent une telle responsabilité. AGNELLO (40) a montré dans un cas de Lupus érythémateux disséminé que l'IgM du cryoprécipité avait la même spécificité idiotypique que celle fixée sur les capillaires glomérulaires. Mc INTOSH (41) immunisant des lapins avec de l'albumine humaine a provoqué des complexes circulants : albumine humaine - IgG - B_1C lapins cryoprécipitants et a retrouvé chez quelques animaux de l'IgG B_1C lapin et de l'albumine humaine dans les glomérules lésés.

METHODES

Entre Janvier 1970 et Juillet 1972, 242 cas de glomérulonéphrites d'apparence primitives, hospitalisés à l'Hôpital TENON ont eu une recherche systématique de cryoglobulinémie.

Isolement des cryoprécipités.

25ml de sang sont recueillis dans un tube sec préalablement réchauffé à +37°C. Le tube est immédiatement placé dans une étuve à +37°C. et maintenu à cette température jusqu'à ce que la coagulation soit achevée. Le sérum est prélevé, centrifugé à température ambiante à 5000 tours/mn pendant 15mn. Le culot globulaire est jeté, le sérum est placé à +4°C. après addition d'un antiseptique (Azoture de sodium). Les sérums sont gardés 8 jours à +4°C. Si un cryoprécipitat apparaît, celui-ci est recueilli par une centrifugation à +4°C. 5000 tours/mn pendant 10 minutes. Le précipité est ensuite solubilisé en soluté salé tampon phosphate (P.B.S.) pH 7,2 à +37°C. puis placé de nouveau à +4°C. Après deux précipitations suivies de solubilisation le cryoprécipitat est lavé dans du tampon P.B.S. à +4°C, par centrifugations répétées. Pour les analyses ultérieures le cryoprécipitat est solubilisé en tampon P.B.S. 37°C. La solubilité du cryoprécipité n'étant pas complète dans ce tampon, c'est sur la fraction soluble que sont effectuées les diverses déterminations. Les protéines sont mesurées au spectrophotomètre d'absorption à 280 nm.

Analyses immunologiques.

Les cryoprécipitats sont identifiés par immunoélectrophorèse selon la micro-méthode de SCHEIDEGGER (42) en tampon véronal pH 8,6 et par double diffusion en gélose selon OUCHTERLONY (43). Des antisérums spécifiques de chèvre, de lapin, de cheval anti IgG, IgM, IgA (C.T.S. Bois-Guillaume 76 & Laboratoires Hyland), anti B_1C/B_1A globulines, anti albumine, anti fibrinogène (Laboratoires Hyland) et l'antisérum humain normal (Institut Pasteur Paris) ont été utilisés.

Recherche du facteur rhumatoïde.

La recherche du facteur rhumatoïde par l'épreuve dite au latex a été effectuée dans 17 cas avec le cryoprécipité et le sérum surnageant, test qualitatif sur lame avec une seule source d'IgG (Laboratoires Hyland).

Biopsies rénales.

Les fragments pour microscopie optique, fixés dans le liquide de Duboscq-Brazil ont été inclus dans de la paraffine et coupés à 2,5µ . Cinq colorations ont systématiquement été employées : hématoxyline-éosine, trichrome de Masson, acide périodique Schiff, réticuline de Wilder et la fuschine de Weigert. Les fragments destinés à l'immunofluorescence, immédiatement plongés dans l'azote liquide, conservés à -80°C. jusqu'à utilisation ont été coupés au cryostat à -25°C. à une épaisseur de 4µ . Les fragments sont ensuite fixés dans l'acétone, rincés dans des bains de tampon phosphate pH 7 puis recouverts par des antisérums spécifiques marqués à l'isothiocyanate de fuorescéine, anti IgG, anti IgA, anti IgM, anti B_1C, anti fibrinogène et anti albumine (Laboratoires Hyland, C.T.S. Bois-Guillaume). La spécificité de tous les antisérums utilisés a été contrôlée par immunoélectrophorèse et double diffusion (44). Les lames sont ensuite rincées en tampon phosphate pH7, montées en glycérine tamponnée et examinées en lumière ultra violette.

R E S U L T A T S

Cryoprécipitat.

Il a été découvert dans le sérum de 51 malades sur les 242 explorés. Tous ces malades avaient une néphropathie glomérulaire soit dûment individualisée par des altérations histologiques, soit un syndrôme néphrotique pûr sans lésions visibles en microscopie optique. La cryoprécipitation a toujours eu lieu avant le 4ème jour d'observation. La concentration en cryoglubuline est comprise entre 0,2 et 2mg/ml de sérum. La composition du cryoprécipitat a pu être menée à bien dans 39 cas. Dans les 12 autres cas, les cryoprécipitats étaient soit très minimes soit particulièrement insolubles en tampon P.B.S. et une analyse immuno-électrophorétique n'a pu être faite ; de l'IgG a été décelée dans tous les cas, l'IgM dans 29 cas, le B_1C dans 18 cas tandis que l'IgA n'a jamais été révélée par immunoélectrophorèse toutefois par double diffusion de l'IgA a été découverte chez 4 malades. Une seule fois du fibrinogène a été détecté. Les groupements réalisés sont les suivants :

Ig G Ig M, B_1C	14 cas
Ig G Ig M	13 cas
Ig G B_1C	3 cas
Ig G	8 cas
Ig G B_1C Fibrin.	1 cas

Un facteur rhumatoïde a été recherché dans le cryoprécipitat et dans le surnageant chez 17 malades. 15 cryoprécipités agglutinent les Ig G. Le surnageant de 6 d'entre eux le fait aussi. Les différents groupements réalisés sont les suivants :

Surnageant	(-) cryoprécipités (+) :	9 cas
	Cryo. Ig G- IgM - B_1C	5 cas
	Cryo. Ig G- B_1C	1 cas
	Cryo. non identifiée	2 cas
	Cryo. Ig G	1 cas
Surnageant	(+) cryoprécipités (+)	6 cas
	Cryo. Ig G- Ig M - B_1C	3 cas
	Cryo. Ig G- Ig M	2 cas
	Cryo. Ig G- B_1C	1 cas
Surnageant	(-) cryoprécipités (-)	
	Cryo. Ig G- Ig M	1 cas
	Cryo. Ig G- Ig M - B_1C	1 cas

Répartition des cryoprécipités selon les divers types d'atteinte glomérulaire classés d'après l'histologie (45)

Les tableaux ci-annexés résument les fréquences et répartition des cryoglobulines selon les divers types d'atteinte glomérulaires. Deux groupes sont à distinguer.

A- Cryoprécipitat absent.

Deux catégories de malades constituent ce groupe. La première est celle des néphroses lipoïdiques cliniquement et biologiquement pures, sans lésions en microscopie optique ni dépôts d'immunoglobulines à l'immunofluorescence (17 cas). La deuxième correspond à 16 malades chez qui la biopsie a révélé des lésions glomérulaires focales. L'immunofluorescence a été parfois positive, le siège la nature des dépôts étant très divers, cependant aucun dépôt d'Ig A dans le mésangium n'a été décelé , ce caractère contribuant à créer un certain lien entre ces glomérulites focales prolifératives très hétérogènes. Il permet en effet de les opposer aux glomérulonéphrites focales à dépôts d'Ig G- Ig A mésangiaux.

B- Cryoprécipitat présent.

Huit catégories de glomérulonéphrites sont réunies dans ce groupe et la fréquence de survenue d'une cryoglobulinémie est la suivante:

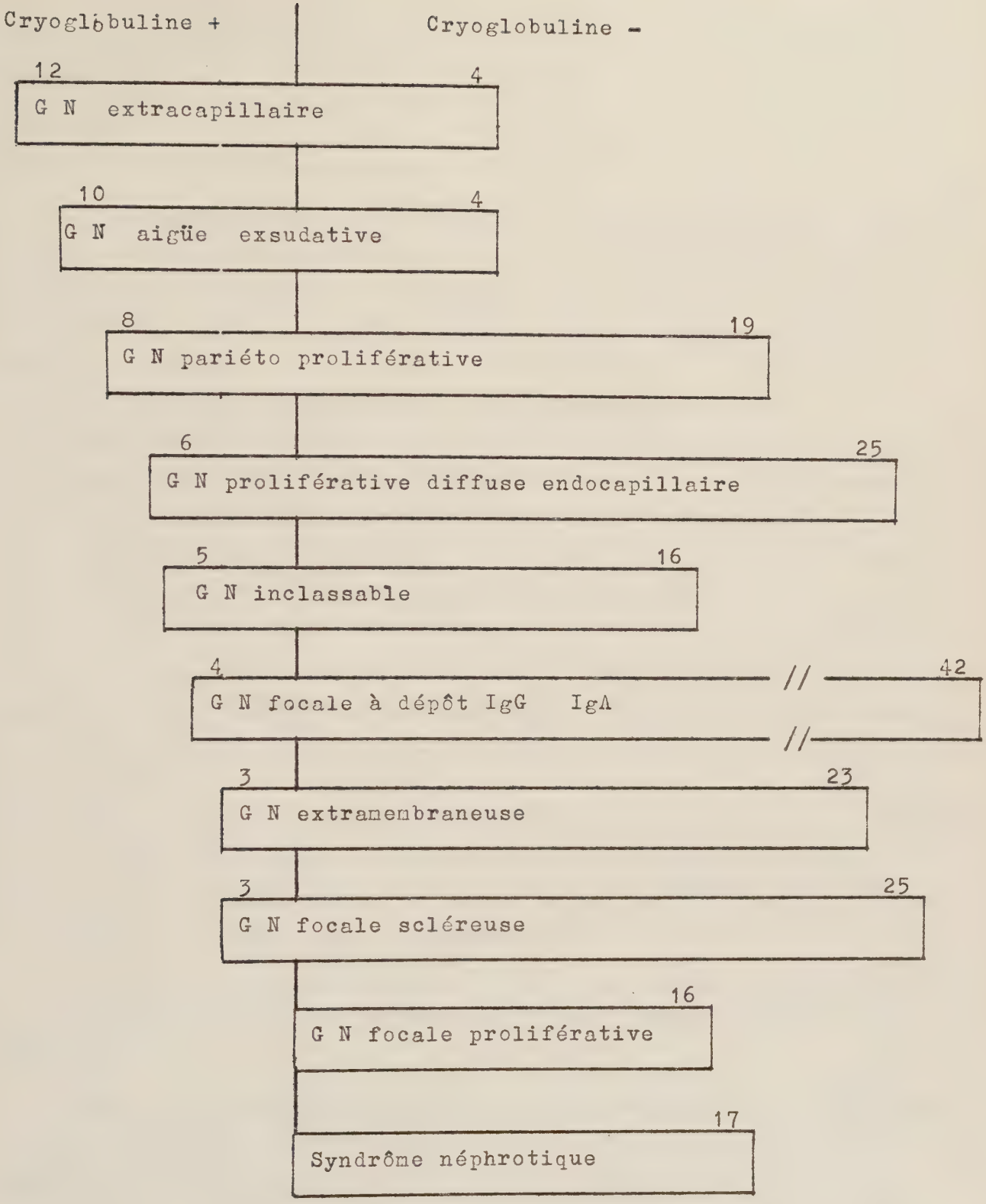
Glomérulonéphrites extra capillaires		12/16
Glomérulonéphrites exsudatives		10/14
Glomérulonéphrites pariéto-prolifératives		8/27
Glomérulonéphrites prolifératives diffuses		6/31
Néphropathies inclassables		5/21
a) lésions trop avancées	4/16	
b) lésions non systématisées des parois des capillaires	1/5	
Glomérulonéphrites focales avec dépôts mésangiaux d'Ig A		4/46
Glomérulites extra membraneuses		3/16
Hyalinose (sclérose) irrégulière du floculus		3/28

Glomérulonéphrites extra capillaires (12/16).

Ce groupe est celui ou une cryoglobuline est découverte avec la plus grande fréquence. Identifiée 9 fois sur 12 elle est faite d'Ig G (2 cas), d'Ig G - Ig M (2 cas), Ig G - Ig M - B_1C (4 cas) d'Ig G- B_1C (1 cas). La comparaison entre la composition de la cryoglobuline et les résultats de l'immunofluorescence dans les 8 cas ou ces examens ont été effectués fait apparaître des dissociations dans les deux sens.

	IgG	IgG B_1C	IgG IgM	IgG IgM B_1C	Non identifié
G N extracapillaire	2	1	2	4	3
G N aigüe Exsudative	2	1	3	2	2
G N parietó proliférative	0	0	4	2	2
G N proliférative diffuse endocapillaire	1	0	2	2	1
G N inclassable	3	0	0	2	0
G N focale dépôts IgG IgA	0	1	1	0	2
G N extramembraneuse	1	0	1	1	0
G N focale scléreuse	0	0	0	1	2

REPARTITION DES CRYOGLOBULINEMIES



FREQUENCE DES CRYOGLOBULINEMIES DANS LES GLOMERULONEPHRITES

	Cryoglobuline	Glomérule	Glomérule (+) cryoglobuline (-)
IgG	8	6	0
IgM	6	2	1
B_1C	4	5	2

A la prolifération extra capillaire sont associés une prolifération endocapillaire (6 fois/12), des polynucléaires dans 2 cas, de la nécrose fibrinoïde (4 fois/12), et des lésions de parois dans 6 cas (double contour, dépôts endomembraneux, extra membraneux, parois plissées).

Une étiologie infectieuse a été établie dans 7 cas.

Endocardite et septicémie à entérocoques	1 cas
Septicémie post abortum à staphylocoques	1 cas
Septicémie clinique certaine (foyers métastasiques infectieux sans germes à l'hémoculture)	1 cas
Angines aves streptocoques β hémolytique dans la gorge et/ou ASO très élevés	4 cas

Les délais d'investigations ont été très variables : de 3 semaines à 4 mois dans 7 cas, inconnu dans un 8ème. Dans les 4 derniers cas, prolifération extra-capillaire et cryoglobulinémie ont été découvertes chez 4 malades dont la néphropathie était cliniquement connue depuis 1, 5, 18 et 22 ans. Dans ces 4 cas l'on a assisté à une poussée aigue puis à une régression des signes biologiques avec retour à un état voisin de la situation antérieure dans 3 cas, le dernier étant mort d'une hémorragie due aux corticoïdes.

Le taux du complément mesuré chez 7 malades est abaissé 2 fois à la limite inférieure de la normale 2 fois, normal dans les trois autres cas.

Dans les quatre cas où il n'a pas été découvert de cryoglobulinémie, les délais d'investigations ont été de 1, 6, 7, 11 mois, aucune étiologie infectieuse n'a pu être découverte, le taux du complément était abaissé 1/4. Chez une malade la recherche a été faite après 6 mois d'un traitement par les anticoagulants, alors que la clinique et les lésions glomérulaires étaient remarquablement améliorées.

Glomérulonéphrites aigues exsudatives (10/14).

La cryoglobuline de 8 malades a été identifiée : Ig G (2 cas), Ig G- B_1C (1 cas) Ig G-Ig M (3 cas) Ig G-Ig, M-B_1C (2 cas). Dans les 7 cas où l'on dispose aussi d'un examen en immunofluorescence, la correspondance s'établit ainsi :

	Cryoglobuline	Glomérule	Glomérule (+) Cryoglobuline (-)
Ig G	7	5	0
Ig M	5	2	1
B_1 C	2	7	5

Les lésions histologiques sont marquées par une prolifération diffuse endocapillaire avec polynucléaires et humps dans tous les cas. A ces images sont associées des lésions de parois dans 5 cas, quelques croissants épithéliaux dans 6 cas, des synéchies fibreuses dans deux autres cas.

Le début aigu, les signes cliniques et biologiques sont ceux d'une glomérulonéphrite aigue (tableau 2), dont l'origine streptococcique est indiquée par l'élèvation du taux des A.S.O. dans 5 cas sur 10. La cryoglubuline a été recherchée de 2 à 13 semaines après le début apparent de la néphropathie. Le complément est abaissé dans 4 cas, à la limite inférieure de la normale 2 fois, normal dans 3 autres cas. A l'inverse de GRUPE nous n'avons pas trouvé dans cette série d'anémie intense ni d'hypergammaglobulinémie.

Dans les 4 cas où il n'a pas été découvert de cryoglobulinémie, les délais d'investigations ont été du même ordre : 2 à 10 semaines, le taux des anti-streptolysines était normal dans les 4 cas, le taux du complément abaissé 1 fois/3. A la prolifération endocapillaire et aux polynucléaires étaient associés des doubles contours dans tous les cas mais ni prolifération extra-capillaire ni synéchies fibreuses. Trois de ces malades ont eu une évolution très rapidement favorable.

Glomérulonéphrites pariéto (membrano) prolifératives (8/27)

Le cryoprécipitat a été identifié chez 6 malades, Ig G-Ig M (4 cas), Ig G-Ig M-B_1C (2 cas) et la correspondance avec l'immunofluorescence établie 5 fois.

	Cryoglobuline	Glomérule	Glomérule (+) Cryoglobuline (-)
Ig G	5	2	0
Ig M	5	3	0
B_1C	1	5	4

En microscopie optique en plus des lésions de parois et de la prolifération endocapillaire il a été observé des croissants épithéliaux dans 1 cas, des polynucléaires dans 4 cas, ce qui est très inhabituel et évoque un processus inflammatoire actif. Chez 3 malades recherche de cryoglobulinémie et biopsie rénale ont été contemporaines du début aigu de l'affection rénale. Ces 3 malades avaient un syndrôme néphrotique avec hématurie microscopique, hypertension artérielle et insuffisance rénale dans 2 cas (tableau 3). Chez 3 autres malades la protéinurie était connue depuis 3 ans environ. Une cryoglobuline a été détectée dans ces 3 cas au moment d'une exacerbation des symptômes rénaux allant jusqu'au syndrôme néphrotique. La cryoglobulinémie a été recherchée et détectée secondairement après 8 et 11 ans d'évolution de la néphropathie dans les deux derniers cas dont les observations sont résumées ici.

Chez une fillette de 11 ans apparaît en 1960 un syndrôme néphrotique avec insuffisance rénale. Des lésions pariétoprolifératives sont alors constatées. Pendant 3 ans et ½ la malade est traitée par la chloroquine. 10 ans plus tard, malgré une amélioration des fonctions rénales, une diminution de la protéinurie, une nouvelle biopsie constate les mêmes lésions et décèle de l'Ig G, de l'IgM et du B_1C dans les glomérules, une cryoglobuline est découverte. Le taux du complément est constamment resté abaissé au cours de l'évolution.

L'autre cas est celui d'un jeune africain chez qui en 1962 est découverte une protéinurie. En 1969 au décours d'un épisode dit de glomérulonéphrite aigue on découvre des lésions glomérulaires

diffuses exsudatives avec polynucléaires, humps et quelques croissants. Après 3 mois d'un traitement par l'indométhacine et le chloraminophène, une nouvelle ponction biopsie révèle la régression de l'inflammation aigüe mais l'apparition de lésions de parois. L'immunofluorescence décèle du fibrinogène du B_1C et de l'Ig M sur les parois glomérulaires. Le syndrôme néphrotique persistant, le malade est traité par l'azathioprine et la predsinone.

Après 7 mois de ce traitement le syndrôme néphrotique a disparu, la protéinurie a diminué il n'y a pas d'insuffisance rénale, la prolifération cellulaire a presque disparu de même que les lésions de parois, l'immunofluorescence décèle toujours du fibrinogène du B_1C et de l'Ig G.

En Octobre 1971 le malade est revu avec un syndrôme néphrotique, une insuffisance rénale. SUr une 4ème biopsie rénale, la prolifération endocapillaire est intense, du type exsudatif avec de sévères lésions de parois. Une cryoglobulinémie Ig G- Ig M est alors découverte. L'immunofluorescence décèle du fibrinogène, du B_1C et de l'Ig M. 5 mois plus tard la cryoglobuline est toujours présente, les lésions sont à un stade terminal et coexistent avec un syndrôme néphrotique et une insuffisance rénale sévère.

	Infection	Délais	S.N.	Protéinurie g/24 h.	Hématurie /mn³	Créatinine >1500 g/l	A.S.O. >640 U	C' abaissé	Cryoglobuline
H.S.	angine	1sem	+	32	475 000	+	+	+++	IgG IgM
B.	angine	2sem	-	traces	69 000	-	+	+	Non identifiée
M.S.	angine	9sem	+	2,3	-	+	-	-	IgG IgM
T.M.	toxi infection graam	6sem	-	3	2 710 000	+	+		IgG IgM B_1C
C.S.		1sem	-	1	1 000 000	+	+	++	IgG IgM
C.JM	rhino pharyngite	3sem	+	2,25	18 M.	+	-	+++	IgG
L.L.		13sem	+	2	145 000	-	-	-	IgG
M.R.	angine	6sem	+	12	370 000	+	+	±	IgG B_1C
C.M.	angine	3sem	-	7	1 300 000	-	-	+	Non identifiée
H.M.	angine	2sem	-	5	Macro	+	-	-	IgG IgM B_1C
S.J.	angine	2sem	-	3	31 000	-	-	+	Négatif
P.F.	angine	2sem	-	3	116 000	-	-		Négatif
Q.H.		10sem	-	1,8	634 000	-	-	-	Négatif
G.L.		4sem	+	7,8	+	+	-	-	Négatif

S.N. (syndrôme néphrotique) Protides sanguins <60 Gr. / 1.
albumine <30 Gr./1.

Délais: entre le début de l'affection rénale et les explorations biologiques.

A.S.O. Normale < 300 U
(±) 300- 640 U.
Positif > 640 U

C' H_{50} Normale 512 U ± 72

TABLEAU 2.

Manifestations cliniques et biologiques - chez 10 malades atteints de glomérulonéphrites aigues exsudatives avec cryoglobulinémie.

- chez 4 malades atteints de glomérulonéphrites aigues exsudatives sans cryoglobulinémie.

	Infection	Délais	SN	Protéinurie Gr/24h	Hématurie /mm³	Créatinine sanguine $\leq$ 15mg/l	Ac 640u $\leq$	C' abaissé	Cryoglobuline
C.P.	angine	34 sem	-	2	23 200	-	-	-	IgG IgM B_1C
E.R.	angine	9 sem	-	5	264 000	+	-	-	IgG
D.L.		1 sem	+	+	74 000	-	-		IgG IgM B_1C
B.T.	péritonite	3 sem	+	4	12 700	+	-	-	IgG IgM
D.J.	angine	13 sem	-	traces	164 000	-	+	-	Non identifiée
B.P.		18 sem	-	2	68 000	-	-	-	IgG IgM

4 - Manifestations cliniques et biologiques chez 6 malades atteints de glomérulonéphrites prolifératives diffuses endocapillaires, avec cryoglobulinémie.

	Infection	Délais	SN	Protéinurie Gr/24h	Hématurie /mm³	Créatinine sanguine $\leq$ 15mg/l	Ac 640u $\leq$	C' abaissé	Cryoglobuline
D.G.	-	6 sem.	+	9	200 000	+	-	(±)	IgG IgM
C.M.	-	4 sem.	+	6	+	±	-	+	IgG IgM
D.MD	-	2 sem.	+	9	200 000	+	-	(±)	IgG IgM B_1C
D.T.	-	3 ans	+	+	286 000	+	-	+	IgG IgM B_1C
H.C.	-	3 ans	+	10	222 000	+	-	+++	Non identifiée
J.H.	-	2sem*	+	18	600 000	+	-	+	IgG IgM
B.M.	-	11ans	-	1,5	-	-	-	+	Non identifiée
K.D.	-	118sem**	+	13	200 000	+	-	+	IgG IgM

3 - Manifestations cliniques et biologiques chez 8 malades atteints de glomérulonéphrite pariéto-proliférative avec cryoglobulinémie

*2sem après le début du syndrôme néphrotique, protéinurie isolée découverte lors d'un examen systématique 3 ans auparavant, non suivie.

** 118 semaines après le début du syndrome néphrotique, protéinurie découverte 8 ans auparavant, non suivie.

Chez ces 8 malades le taux du complément est abaissé dans 6 cas, à la limite inférieure de la normale dans les deux autres cas.

Glomérulonéphrites prolifératives diffuses (6/31)

La cryoglobuline identifiée chez 5 malades est faite d'Ig G (1 cas), d'Ig G-Ig M (2 cas), d'Ig G-Ig M B_1C (2 cas). La correspondance avec l'immunofluorescence a pu être étudiée dans 5 cas.

	Cryoglobuline	Glomérule	Glomérule (+) Cryoglobuline (-)
Ig G	5	3	0
Ig M	4	0	0
B_1C	2	4	2

Les lésions histologiques comportent une prolifération endocapillaire diffuse sans polynucléaires ni nécrose, associée à des humps dans 4 cas à des lésions de paroi dans trois cas et dans 1 cas à des croissants épithéliaux.

Un épisode infectieux O.R.L. préalable est noté 3 fois/6 mais les A.S.O. ne sont élevés qu'une seule fois et modéremment.

Les délais d'investigations sont de 1 à 34 semaines après le début apparent de l'affection. Un délai identique existe chez 9 malades ou la recherche de cryoglobuline a été négative, il a été plus long dans les 9 autres cas. Le début clinique est souvent aigu, insuffisance rénale, syndrome néphrotique sont inconstants (tableau 4). Le taux du complément était normal dans tous les cas lors de l'épisode initial.

Glomérulonéphrites extramembraneuses 3/16.

La cryoglobuline est faite d'Ig G (1 cas) d'Ig G-Ig M (1 cas) d'Ig G- Ig M -B_1C (2 cas). La correspondance avec l'immunofluorescence a pu être étudiée dans ces 3 cas.

	Cryoglobuline	Glomérule	Glomérule (+) Cryoglobuline (-)
Ig G	3	3	0
Ig M	2	2	0
B_1C	1	2	1

Chez 2 de ces malades une parasitose était certaine, loa-loa chez l'un, paludisme chez l'un et l'autre. Le taux du complément déterminé chez 2 malades était abaissé dans les 2 cas. La protéinurie était connue depuis 6 mois, 1 et 4 ans.

Glomérulites focales avec dépôts mésangiaux d'Ig G-Ig A (4/46)

La cryoglobuline a été identifiée 2 fois : IgG-IgM (1 cas) Ig G B_1C fibrinogène (1 cas). Aucune ne contenait de l'IgA alors que cette immunoglobuline était abondante dans les glomérules. La Cryoglobuline a été détectée lors d'un épisode de protéinurie et d'hématurie macroscopique dans les 4 cas, de tels épisodes étant connus depuis 6 mois, 1, 2 et 9 ans. Le complément était abaissé dans un cas.

Glomérulites focales scléreuses (hyalinose irrégulière du floculus) (3/28).

La cryoglobuline a été identifiée dans 1 cas ; Ig G-Ig M-B_1C, l'IgG n'était pas décelée dans le glomérule. Le taux du complément sérique était abaissé dans 1 cas.

Glomérulonéphrites inclassables (5/21).

a) lésions glomérulaires trop scléreuses pour être classées 4/16. Identifiée dans les 4 cas, la cryoglobuline est composée d'IgG (3 cas), d'IgG-IgM-B_1C (1 cas). La correspondance avec l'immunofluorescence a été réalisée dans 2 cas de cryoglobulinémie IgG, de l'IgG et du B_1C dans 1 cas du B_1C seul dans l'autre cas étaient décelés dans les glomérules. Le taux du complément était abaissé dans 3 cas/3 déterminés.

b) lésions non systématisées des parois glomérulaires 1/5. Un malade avait une cryoglobulinémie IgG- Ig M- B_1C. Protéinurie isolée taux de complément abaissé caractérisaient les anomalies biologiques de ce malade.

Analyse des données fournies par l'évolution clinique, les recherches de cryoglobulines et les biopsies rénales itératives.

16 malades ont eu des examens histologiques et des recherches de cryoglobulinémie itératifs, ce qui a permis de constater un certain parallélisme entre la disparition ou la persistance de la cryoglobuline et l'activité des lésions glomérulaires.

I.- Glomérulonéphrites prolifératives résolutives (Tableau A).

Chez 4 malades ayant des glomérulonéphrites prolifératives diffuses (3 glomérulonéphrites aigues exsudatives, 1 prolifération endocapillaire isolée) et chez un malade atteint de glomérulonéphrite extra-capillaire, la cryoglobuline n'a plus été détectée lors de la deuxième ou troisième recherche, avec des délais d'investigations de 6, 16, 27, 71,78 semaines. La prolifération cellulaire glomérulaire avait totalement disparu dans 3 cas, et n'était plus que modérée, focale et mésangiale dans les 2 derniers cas. Aucun dépôt d'immunoglobuline n'était visible dans les glomérules en immunofluorescence dans les 4 cas où cet examen a été fait simultanément à la recherche et à la disparition de la cryoglobulinémie. 1 malade (B.), n'avait plus aucune anomalie biologique. Les malades L.L. et B.T. conservaient une hématurie microscopique. Le quatrième malade avait une glomérulonéphrite aigue exsudative lors de la première ponction biopsie. Après une sévère et rapide détérioration de la fonction rénale une deuxième biopsie montrait une glomérulonéphrite extra-capillaire. Le malade était alors traité par une association d'anticoagulants, de corticoïdes et d'immunossuppresseurs. 8 jours plus tard, et depuis lors la cryoglobulinémie n'a plus été détectée. Insuffisance rénale, protéinurie, hématurie sont stabilisées chez ce malade. Le cinquième malade était atteint de glomérulonéphrite extra capillaire, sous traitement héparinique, l'insuffisance rénale a rapidement régressé.

II.- Glomérulonéphrites prolifératives non résolutives.

- Glomérulonéphrites prolifératives diffuses endo capillaire (Tableau B)

Dans 5 cas la cryoglobulinémie a persisté avec des délais d'investigation de 12, 12, 25, 37, 51 semaines. La prolifération cellulaire a persisté inchangée dans un cas (L.D.), dans les 4 autres cas elle a régressé mais reste importante. Dans ces 5 cas, des dépôts d'IgG, d'IgM et/ou de B_1C sur les parois glomérulaires ont toujours été décelés par immunofluorescence sur les prélèvements itératifs. Tous ces malades conservaient une protéinurie et hématurie, une insuffisance rénale persistait dans 2 cas. Le taux du complément sérique est resté abaissé dans 3 cas tout au long de l'évolution.

- Glomérulonéphrites parieto prolifératives (Tableau D)

Les délais entre les 2 recherches de cryoglobulinémies ont été de 12,12 et 46 semaines. Dans 1 cas, prolifération cellulaire et polynucléaires ont persisté, dans les 2 autres cas, la prolifération a diminué. Dans le seul cas où un examen en immunofluorescence a été fait lors du deuxième prélèvement, les mêmes dépôts d'IgG, d'IgM et de B_1C étaient révélés. 1 malade est mort d'urémie chronique, 1 autre est en insuffisance rénale terminale, le dernier a une insuffisance rénale évolutive. Dans ces 3 cas, le taux du complément sérique est resté constamment bas tout au long de l'évolution.

- Glomérulonéphrites extra capillaires (Tableau C)

Dans ce groupe il a été possible de saisir simultanément l'apparition de la cryoglobulinémie et d'une prolifération extra-capillaire chez une malade qui biopsiée 12 semaines auparavant avait une glomérulonéphrite extra membraneuse et pas de cryoglobulinémie. Les deux autres malades ont été explorés dans des délais très courts : 10 à 13 semaines. La prolifération cellulaire était en nette régression, de même ces malades sont en nette amélioration clinique et biologique.

A G.N. proliférative résolutive. Evolution clinique et biologique

	Infection	Délais	SN	Protéinurie g/24 h	Hématurie /mm³	Créatinine 15mg/l	↗ 4,20 u	C'H50 abaissé	Cryoglobuline
L.L		13sem	+	2	145 000	-	-	-	IgG
		91sem	-	-	15 000	-	-	-	Négatif
B.	angine	2sem	-	traces	69 000	-	+	+	Non identifiée
		73sem	-	-	-	-	-	-	Négatif
S.H	angine	1Sem½	+	32	475 000	+	+	+++	IgG IgM
		8sem	+	15	3 000 000	+			IgG IgM
		21sem	-	2	214 000	+	+	-	Négatif
		29sem	-	4	40 000	+	-	+	Négatif
B.T	péritonite	3sem	+	4	12 700	+	-	-	IgG IgM
		19sem	-	-	91 000	-	-	-	Négatif
G.F	angine	11sem	+	5	Macrosc.	+	+	-	IgG IgM
		23sem	-	2	72 000	-	+	-	IgG IgM
		38sem	-	1	50 000	-	-	-	Négatif

B G.N. proliférative diffuse non résolutive

JMC	rhino pharyngite	3sem	+	2,25	18 Mill.	+	-	+++	IgG
		15sem	-	3	8 000 000	-	-	++	IgG
		41sem	-	+	75 000				IgG
M.H	angine	2sem	-	5	Macrosc.	+	-	-	IgG IgM B_1C
		19sem	-	traces	474 000	-	-	+	IgG IgM B_1C
		53sem	-	traces	400 000	-	-	+	IgG IgM B_1C
P.C	angine	34sem	-	2	23 200	-	-	-	IgG IgM B_1C
		46sem	-	9	400 000	-	-	-	IgG IgM B_1C
R.E	angine	9sem	-	5	264 000	+	-	-	IgG
		46sem	-	traces	13 000	+		-	IgG
L.D		1sem	+	+	74 000	-	-		IgG IgM B_1C
		26sem	-	traces	975 000	+		++	IgG IgM B_1C

D G.N. parieto proliférative. Evolution clinique et biologique

J.H		2sem*	+	18	600 000	+	-	+	IgG IgM
		48sem	--	10	368 000	+	-	+	IgG IgM
H.C		156sem	+	10	222 000	+	-	+++	Non identifiée
		168sem	+	6	10 000	+	-	+++	Non identifiée
K.D		118sem**	+	13	200 000	+	-	+	IgG IgM
		130sem	+	+	200 000	++	-	+	IgG IgM

Tableau IV.- Comparaison entre l'évolution histologique, l'immunofluorescence et la cryoglobulinémie.

	Délai entre début clinique rénal et la P.B.R.	Immunofluorescence			Cryoprécipitat			Prolif. endocapillaire diffuse	Histologie rénale		
		IgG	IgM	B_1C	IgG	IgM	B_1C		Polynucléaires	Prolif. extra capillaire	Prolif. focale mésangiale
A. G.N. proliférative résolutive.											
G.N.A.	13 semaines	+++	-	+	+	-	-	+	+	+	0
L.L...	91 "	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0
G.N.A.	2 "	-	+	++	non identifié			++	+	0	0
B...	73 "	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0
G.N.A.	1,5 "	+++	-	+++	+	+	-	+++	+++	+	0
S.H...	8 "	+++	-	+++	+	+	-	+++	+++	+++	0
	21 "	+	-	+	0	0	0	0	+	0	+
	29 "	-	-	-	0	0	0	0	+	0	+
Prolifférative endocapillaire B.T...	3 "	+	-	+	+	+	-	++	0	0	0
	19 "	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0
Extra-- capillaire G.F...	11 "	-	-	-	+	+	+	0	0	++	++
	23 "	-	-	++	+	+	+	0	0	+	+
	38 "				-	-	-	0	0	0	+

Tableau IV.- Comparaison entre l'évolution histologique, l'immunofluorescence et la cryoglobulinémie
(suite)

	Délai entre début clinique rénal et la P.B.R.	Immuno-fluorescence			Cryoprécipitat			Prolif. endo-capillaire diffuse	Histologie rénale		
		IgG	IgM	B_1C	IgG	IgM	B_1C		Poly-nucléaires	Prolif. extra capillaire	Prolif. focale mésan-giale
B. G.N. proliférative diffuse non résolutive.											
G.N.A.	3 semaines	++	+	++	+	-	-	+++	+	0	0
J.M.C.	15 "	+	-	+	+	-	-	0	0	0	++
G.N.A.	2 semaines	++	-	++	+	+	+	+++	++	++	0
M.H..	19 "	++	-	++	+	+	+	0	0	0	+
	53 "	Pas	d '	I.F.	+	+	+	0	0	0	+
G.proliféra-tive endoca-pillaire dif fuse P.C.	34 "	Pas	d '	I.F.	+	+	+	++	0	+	0
	46 "	+++	-	+++	+	+	+	0	0	0	+
G.prolifera-tive endo-capillaire diffuse R.E.	9 "	+	-	-	+	-	-	++	0	0	0
	46 "	+	-	-	+	-	-	0	0	0	++
G.proliféra-tive endoca-pillaire dif fuse L.D.	1 "	-	-	+	+	+	+	++	0	0	0
	26 "	-	-	+++	+	+	+	++	0	0	0

Tableau IV.- (suite) Comparaison entre l'évolution histologique, l'immunofluorescence et la cryoglobulinémie.

	Délai entre début clinique rénal et la P.B.R.	Immuno-fluorescence			Cryoprécipitat			Prolif. endo-capillaire diffuse	Histologie rénale		
		IgG	IgM	B_1C	IgG	IgM	B_1C		Poly-nucléaires	Prolif. extra capillaire	Prolif. focale mésan-giale
C. G.N. extracapillaire.											
Extra-capillaire B.P...	4 semaines	-	-	+	+	+	+	++	0	+++	0
	17 "				+	+	+	+	0	0	0
Extra-capillaire G.M...	8 "	Pas d' I.F.			+	+	+	0	0	++	0
	12 "	-	-	++	+	+	+	0	0	+	0
Glomérulite extramembran.	8 "	+	-	+	0	0	0	0	+	0	0
Extracapillaire M...	20 "	++	-	++	non identifiée			+	+	++	0
D. G.N. pariéto-prolifération.											
Pariéto-prolifération J.H..	2 semaines	-	+	+++	+	+	-	++	+	0	0
	48 "				+	+	-	++	+	0	0
Pariéto-prolifération H.C..	156 "	++	++	+	non identifiée			+	0	0	0
	168 "	++	+	+	non identifiée			0	0	0	+
Pariéto-prolifération K.D..	118 "	-	-	+++	+	+	-	++	+	0	0
	130 "	Pas d' I.F.			+	+	-	+	0	0	0

C O N C L U S I O N S

Une cryoglobulinémie a été découverte dans le sérum de 51 malades/242 atteints de glomérulonéphrite d'apparence primitive.

- Les cryoglobulines ont été découvertes essentiellement dans les glomérulonéphrites caractérisées par une importante prolifération cellulaire : glomérulonéphrites extra capillaire, exsudative, pariéto (membrano) prolifératives soit 36 fois/88 malades. Dans les affections ou la prolifération est soit absente soit focale : néphrose lipoïdique, glomérulonéphrite focale avec ou sans dépôts mésangiaux d'IgA, glomérulonéphrite extra membraneuse, hyalinose irrégulière du floculus ou lésions dites inclassables, la découverte d'une cryoglobulinémie est rare, survenant 15 fois/154 malades.

- Contrairement à ce qui a été décrit dans les cryoglobulinémies mixtes idiopathiques IgG IgM, IgG-IgA, et dans les gammopathies monoclonales il n'a pas été observé de signes cutanés ou vaso-moteurs en relation avec la cryoglobulinémie. Il n'a jamais été observé dans ces cas de thrombi faits d'IgG et d'IgM obstruant les capillaires glomérulaires, aspect caractéristiques des cryoglobulinémies essentielles IgG-IgM dans leur forme avec insuffisance rénale aigue. En outre, aucun de ces malades n'avait d'angéite nécrotique intra ou extra rénale.

- La cryoglobuline représente-t'elle un immun complexe circulant responsable de l'atteinte glomérulaire ? Le fait que la cryoglobuline possède 15 fois/17 une activité anti IgG, le fait de trouver un complément sérique fréquemment abaissé (26/41 de nos malades), de déceler une fixation granuleuse d'immunoglobulines le long des parois glomérulaires, aspect caractéristique des glomérulonéphrites à immun complexes sont en faveur d'une telle hypothèse. Cependant les discordances entre la composition du cryoprécipité par immunoélectrophorèse et la nature des dépôts glomérulaires décelés par immunofluorescence sont plus fréquentes que les identités. IgG et IgM sont plus souvent décelés dans le cryoprécipitat que dans le glomérule. A l'opposé des dépôts de B_1C globuline sont plus fréquents dans les glomérules que dans les cryoprécipités.

- 16 malades ont eu des examens histologiques et des recherches de cryoglobulinémies itératifs ce qui a permis de constater un certain parallélisme entre la disparition ou la persistance de la cryoglobuline et l'activité des lésions glomérulaires appréciée sur le degré de la prolifération cellulaire dans le floculus et les dépôts granuleux d'immunoglobulines et de complément en immunofluorescence. De ce fait, des recherches itératives de cryoglobulinémie au cours des glomérulonéphrites d'apparence primitive pourraient être utilisées comme un indice de l'activité des lésions.

B I B L I O G R A P H I E

1. LERNER (A.B.), WATSON (C.J.). Studies of cryoglobuline. 1. Unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin. Am. J. Med. 1947. 1947,284, 410-415.

2. MELTZER (M.) FRANKLIN (E.C.). Cryoglobulinemia. A study of twenty nine patients. 1. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. Am. J. Med. 1966, 40 828-836.

3. VERROUST (P), MERY (J.Ph.), MOREL-MAROGER (L), CLAUVEL (J.P.) RICHET (G). Glomerular lesions in monoclonal gammopathies and essential cryoglobulinemia IgG - IgM. In Advances in Nephrology, Chicago, Yearbook, 1971, pp. 161-194.

4. BROUET (J.C.). Etude clinique et biologique de 73 observations de cryoglobulinémies. Thèse Paris VII, 1971.

5. COSTANZI (J.J.), COLTMAN (C.A.), CLARK (D.A.), TENNENBAUM (J.I.) Cryoglobulinemia associated with a macroglobulin. Studies of a 17.5 S cryoprecipitating factor. Am. J. Med. 1965, 39. 163-172.

6. ZINEMAN (H.H.), SAHA (A), FROMKE (V), SEAL (U.S.). An unusual cryomacroglobulin. J. Lab. Clin. Med., 1970, 76, 995-996.

7. SLAVIN (R.G.), SURIANO (J.R.), DREEMAN (G.). Studies on cryogelglobulinemia associated with Ig A myelona protein. Int. Arch. Allergy.1971, 40, 739-748.

8. WAGER (O.), MUSTAKALLIO (K.K.) RASANEN (J.A.). Mixed IgG-IgA cryoglobulinemia. Am. J. Med. 1968, 44, 179-187.

9. WHITSED (H.M.), PENNY (R.). IgA-IgG cryoglobulinemia with vasculitis. Clin. exp. Immunol. 1971, 9, 183-191.

10- BONOMO (L.), DAMMACO (F.). Immune complex cryoglobulinemia in lepromatous leprosis, a pathogenic approach to some clinical feature of leprosis. Clin. exp. Immunol. 1971, 9, 175-181.

11. MUSTAKALLIO (K.K.), LASSUS (A), WAGER (O.). Auto immune phenomena in syphilitic infection : rheumatoid factor and cryoglobulins in different stages of syphilis. Int. Arch. Allergy 1967, 31, 417-426.

12. KAUFMAN (D.B.), Mc INTOSH (R.M.). The pathogenesis of the renal lesions in a patient with streptococcal disease, infected ventriculo-atrial shunt, cryoglobulinemia and nephritis. Am. J. Med. 1970, 50, 262-268.

13. WAGER (O.), RASANEN (J.A.), HAGMAN (A.), KLEMOLA (E.). Mixed cryo immunoglobulinemia in infectious mononucleosis and cytomegalovirus mononucleosus. Int. Arch. Allergy 1968, 34, 345-361.

14. STASNY (P.), ZIFF (M.). Cold insoluble complexes and complement levels in systemic lupus erythematosus. New Engl. J. Med. 1969. 280, 1376-1381.

15. HANAUER (L.B.), CHRISTIAN (C.L.). Studies of cryoproteins in systemic lupus erythematosus. J. clin Invest. 1967, 46, 400-408.

16. CHRISTIAN (C.L.), HATFIELD (W.B.), CHASE (P.J.) S.L.E. cryoprecipitation of sera. J. clin. Invest. 1963, 42 823-829.

17. CRACCHIOLO (A.), GOLDBERG (L.S.), BARNETT (E.V.), BLUESTONE (R.). Studies of cryoprecipitates from synovial fluid of rheumatoid patients. Immunology 1971, 20, 1067-1079.

18. MELTZER (M.), FRANKLIN (E.C.), ELIAS (K.), Mc CLUSKEY (R.T.), COOPER (N.). Cryoglobulinemia. Aclinical and laboratory study II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. Am. J. Med. 1966, 40, 837-856.

19. KLEIN (F.), VAN ROOD (J.J.), VAN FURTH (R.), RADEMA (H.). IgM-IgG cryoglobulineamia with IgM paraprotein component. Clin. exp. Immunol. 1968, 3, 703-716.

20. GOLDE (D.), EPSTEIN (W.V.). Mixed cryoglobulins and glomerulonephritis. Ann. intern. Med. 1968, 69, 1221-1227.

21. PORUSH (J.G.), GRISHMAN (E.), ALTER (A.A.), MANDELBAUM (H.) CHURG (J.) ; Paraproteinemia and cryoglobulinemia associated with atypical glomerulonephritis and the nephrotic syndrom ; Am. J. Med. 1969, 47, 957-964.

22. GOLDBERG (L.S.), BARNETT (E.V.). Essential cryoglobulinemia : immunologic studies before and after penicillamine therapy. Arch. intern. Med. 1970, 123, 143-150.

23. MATHISON (D.A.), CONDEMI (J.J.), LEDDY (J.P.), CALLERAME (M.L.) PANNER (B.J.) VAUGHAN (J.H.). Purpura, arthralgia, and IgM-IgG cryoglobulinemia with rheumatoid factor activity. Ann. Intern. Med. 1971, 74, 383-390.

24. FEIZI (T.), GITLIN (N.), Immune complex diseases of the kidney associated with chronic hepatitis and cryoglobulinemia. Lancet 1969, 2 873-876.

25. MOREL MARCGER (L.), MERY (J.P.). Renal lesions in mixed IgG-IgM essential cryoglobulinemia In : Proceedings of the 5th. international Congress of Nephrology, Mexico 1972, Bâle, New-York Karger ed., in press.

26. GRUPE (W.E.). IgG B_1C cryoglobulins in acute glomerulonephritis; Pediatrics 1968, 42, 474-482.

27. Mc INTOSH (R.M.), KAUFMAN (D.B.), KULVINSKAS (C.), GROSSMAN (B.J.) Cryoglobulins. I. Studies on the nature, incidence and clinical significance of serum cryoproteins in glomerulonephritis. J. Lab. clin. Med. 1970, 75, 566-577.

28. SAHA (A.), EDWARDS (M.A.), SARGENT (A.U.), ROSE (B.). Mechanism of cryoprecipitation I. Characteristics of a human cryoglobulin Immunochemistry 1968, 5, 341-356.

29. PEETOOM (F.), VAN LOGHEM-LANGEREIS (E), IgM - IgG cryoglobulinemia, an auto-immune phenomenon ; Vox Sang. 1965, 10, 281-292.

30. LOSPALLUTO (J.), DORWARD (B.), MILLER (W.), ZIFF (M.). Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gamma globulin. Am. J. Med. 1962, 32, 142-147.

31. ZINNEMAN (H.H.), LEVI (D.), SEAL (U.S.). On the nature of cryoglobulins ; J. Immunology 1968, 100, 594-603.

32. DIXON (F.J.), FELDMAN (J.D.), VASQUEZ (J.J.). Experimental glomerulonephritis The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. J. Exp. Med. 1961, 113 899-920.

33. Mc CLUSKEY (R.), The value of immunofluorescence in the study of human renal disease. J. Exp. Med. 1971, 134, 242.

34. TRESER (G.), SEMAR (M.), TY (A.), SAGEL (I.), FRANKLIN (M.A.), LANGE (K.) Partial characterisation of antigenic streptococcal plasma membrane components in acute glomerulonephritis. J. Clin. Invest. 1970, 49, 762-768.

35. LINDBERG (L.), VOSTI (K.), Elution of glomerular bound antibodies in experimental streptococcal glomerulonephritis. Sciences 1969, 166, 1032-1034.

36. SELIGMANN (M.), DANON (F.), BASCH (A.), BERNARD (J.). IgG myeloma cryoglobulin with anti steptolysin activity. Nature 1968, 220, 711.

37. DAVIE (J.M.), OSTERLAND (K.), MILLER (E.J.), KRAUSE (R.M.), Immune cryoglobulins in rabbit streptococcal antiserum. J. Immunology 1968, 100, 814-820.

38. Mc INTOSH (R.M.), KULVINSKAS (C.), KAUFMAN (D.B.). Cryoglobulins. II. The chemical and biologic properties of cryoglobulins in acute post streptococcal glomerulonephritis. Int. Arch. Allergy 1971, 41, 700-715.

39. BLUESTONE (R.), GOLDBERG (L.S.), CRACCHIOLO (A.), BARNETT (E.V.). Detection and Characterisation of D.N.A. in mixed IgG- IgM cryoglobulins. Int. Arch. Allergy 1970, 39, 16-26.

40. AGNELLO (V.), KOFFLER (D.) EISENBERG (J.W.), WINCHESTER (R.J.) KUNKEL (H.G.). C_1q precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: Characterisation of high and low molecular weight types. J. exp. Med. 1971, 134, 228-241.

41. Mc INTOSH (R.M.) GROSS (M.), LAPLANTE (M.), KAUFMAN (D.B.), KULVINSKAS (C.). Cryoproteins in immune complexes diseases : Role of nephrectomy and implications in recurrent glomerulonephritis in human transplants. Exp.Med.Surg. 1971,29, 108-113.

42. SCHEIDEGGER (J.J.), Une micro méthode de l'immuno électrophorèse. Int. Arch. Allergy 1955, 7, 103.

43. OUCHTERLONY (O.) Diffusion in gel methods of immunological analysis. Progr. Allerg. 1958, 5.

44. ANTOINE (B.), NEVEU (T.), BERGER (J.). Application de l'immunofluorescence en néphrologie. I. Quelques problèmes de méthodologie. In : Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, I vol. Paris, Flammarion, 1967, 135-159.

45. HABIB (R.), Classification anatomique des néphropathies glomérulaires. Pediat. Fortbildk. 1970, 28, 3-47.